Über die

Bromierung des Cinchotoxins.

Von der K. Technischen Hochschule zu München zur Erlangung der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften (Doktor-Ingenieurs) genehmigte Dissertation.

Vorgelegt von

Diplomingenieur **Thadeus Vrany**

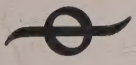
aus Curtea de Arges (Rumänien).

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Referent: Prof. Dr. Andreas Lipp

Korreferent: Prof. Dr. Gustav Schultz

Tag der Annahme der Dissertation: 23. Juli 1913.



Druck von E. Janich, München, Gabelsbergerstrasse 76.

Meinen lieben Eltern gewidmet.

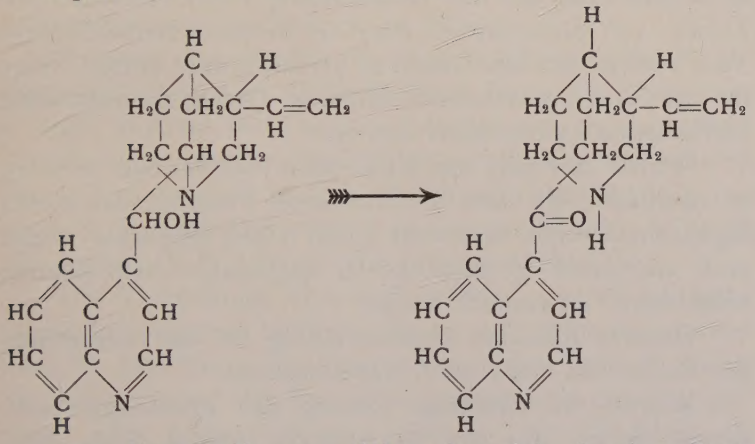
Vorliegende Arbeit wurde im organischen Laboratorium der K. Techn. Hochschule zu München ausgeführt.

Dem Laboratoriumsvorstand, Herrn Prof. Dr. Andreas Lipp, spreche ich für sein unübertroffenes Wohlwollen meinen besten Dank aus.

Ebenso ist es mir angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle der grossen Dankbarkeit Ausdruck zu geben, die ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Georg Rohde, auf dessen Anregung diese Arbeit entstanden ist, für seine stets zielbewusste Hülfe schulde.

Einleitung.

1895 haben W. von Miller und G. Rohde[1]) konstatiert, dass das Cinchonin durch Erhitzen mit 50%iger Essigsäure eine Umwandlung in der Weise erfährt, dass die alkoholische Hydroxylgruppe der sogenannten 2. Hälfte in eine Carbonylgruppe übergeht, während gleichzeitig das Stickstoffatom dieser Hälfte, das im Cinchonin tertiären Charakter besitzt, sekundär wird. Diese Umwandlung findet, wie W. von Miller und G. Rohde erkannt haben, unter Lösung einer Kohlenstoffstickstoffbindung statt, und ist nach der gegenwärtigen Auffassung des Cinchonins[2]) in folgender Weise zu formulieren:



Das Umwandlungsprodukt, das sich durch spätere Untersuchungen[3]) als identisch mit dem schon von Pasteur[4]) erhaltenen Cinchonin erwiesen hat, wurde von W. v. Miller

[1]) W. v. Miller und G. Rohde: B. 27. 1188 u. 1279; B. 28. 1060.

[2]) Rabe u. Ritter A. 350. 180; Rabe B. 40. 2013. Rohde u. Antonaz B. 40. 2337; Bernhard u. Ibele: B. 40. 2874; Rabe B. 40. 3280; B. 41. 62; A. 364. 360; A. 365. 353.

[3]) v. Miller u. Rohde B. 28. 1071; B. 33. 3219.

[4]) J. 1853. 473.

und G. Rohde, seiner Giftigkeit wegen, Cinchotoxin genannt.

Die Vinylgruppe, die bei der Umwandlung intakt geblieben ist, kann beim Cinchonin durch Oxydation zu Carboxyl, Anlagerung von Halogenwasserstoffsäuren und von Brom nachgewiesen werden.[5])

Beim Cinchotoxin versuchte R. König[6]) dies durch Anlagern von Brom zu erreichen. Nach verschiedenen erfolglosen Versuchen gelangte er schliesslich durch Bromierung des Cinchotoxins in bromwasserstoffsaurer Lösung zu einem anscheinend einheitlichen Körper.

Das erhaltene Produkt krystallisierte in gelblich weissen Nadeln, die in rohem Zustande bei 118°—120° C. schmolzen und umkrystallisiert einen Schmelzpunkt von 124° C. zeigten.

Hinsichtlich seiner Natur ergab sich aus der Löslichkeit in Wasser und aus der Abscheidung von Bromsilber auf Zusatz von Silbernitrat, dass ein bromwasserstoffsaures Salz vorlag, bei der Analyse erhielt König jedoch keine für zweifach-bromwasserstoffsaures Cinchotoxindibromid befriedigend stimmenden Zahlen.

Wurde das Salz mit Kali- oder Natronlauge zersetzt, so resultierte ein stark verschmiertes Produkt, das dieser Eigenschaft wegen und weil durch Alkali möglicher Weise auch additionell gebundenes Br abgespalten sein konnte, nicht näher untersucht wurde.

Bessere Resultate erzielte König bei der Zersetzung des Salzes mit Soda oder Natriumacetat.

Wurde die wässerige Lösung des bromwasserstoffsauren Salzes mit der berechneten Menge Soda oder Natriumacetat[7]) versetzt, so schied sich ein weisses Oel ab, das bald erstarrte. Das so erhaltene Produkt schmolz bei 178° C. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol oder aus einem Gemisch von Alkohol oder Chloroform resultierten gut ausgebildete Nadeln, die bei 190° C. schmolzen

---

[5]) Literatur dazu: vgl. Königs A. 347. 181.

[6]) König, Dissertation (München 1902) S. 34.

[7]) König, Dissertation (München 1902) S. 36).

und bromhaltig waren. Seiner Entstehung nach und weil beim Behandeln mit Br H das ursprüngliche bromwasserstoffsaure Salz zurückgebildet wurde, betrachtete König diesen Körper als die zum Salz gehörige Base. Auch sie gab jedoch keine mit Cinchotoxindibromid stimmenden Zahlen, sodass König dahin gestellt sein lässt, ob wirklich das Cinchotoxindibromid und dessen bromwasserstoffsaures Salz in den erhaltenen Körpern vorliegt.

R. Bartz,[8]) der die Versuche von König einige Jahre später wiederholte, erhielt ebenfalls das Salz vom F. P. 124° C.

Dasselbe ist aber nach seinen Angaben kein einheitlicher Körper, sondern ein Mischprodukt aus zwei Salzen, deren jedes die Zusammensetzung eines 2-fach-bromwasserstoffsauren Cinchotoxindibromids besitzt.

Eine direkte Trennung dieser Salze durch wiederholtes Umkrystallisieren lässt sich nach Bartz nur schwierig und unvollkommen erreichen;[9]) wohl aber glückte es ihm, daraus hergestellte Derivate zu trennen.

Versetzt man nämlich die wässerige Lösung des Mischsalzes mit Pyridin, so findet nach Bartz die Abspaltung je einer Molekel Br H statt und da das eine der entstehenden Produkte in der wässerigen Pyridinlösung sehr schwer, das andere dagegen leichter löslich ist, scheidet sich das erste (F. P. 178° C.) annähernd quantitativ ab, während das andere (F. P. 171° C.) in Lösung bleibt.

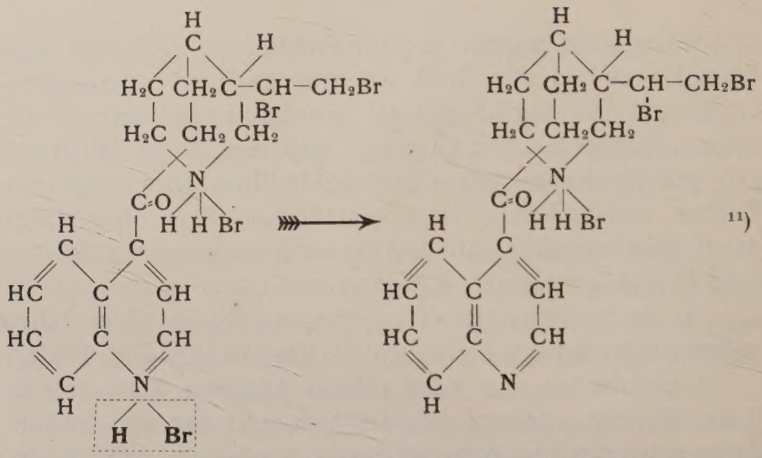
Die Verbindung vom F. P. 178° C., deren Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen bis zu 190° gefunden werden kann,[10]) hält Bartz für identisch mit dem von R. König durch Zersetzung des Bromierungsproduktes mit Natriumacetat oder Soda erhaltenen Körper, den R. König als Base des Salzes vom F. P. 124° ansah. Dagegen betrachtet Bartz die mit Pyridin erhaltenen Substanzen als basische Salze, entstanden durch Abspaltung desjenigen Mol. Br H das in den zweifach-bromwasserstoffsauren Salzen an den Chinolinstickstoff gebunden ist:

---

[8]) R. Bartz, Dissertation (München 1909).

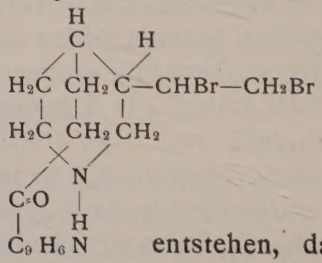
[9]) Ebenda, S. 17.

[10]) Ebenda, S. 20, Fussnote.

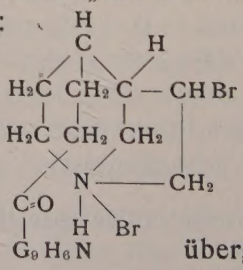


Aus den als basische Salze aufgefassten Verbindungen versuchte Bartz[11]) die freien Basen herzustellen; es zeigte sich aber, dass dabei die Reaktion anormal verläuft. Bei der Behandlung der Salze mit überschüssiger Soda erhielt er nämlich nicht die erwarteten sekundären Basen mit zwei Atomen Brom, sondern Basen, die ein Atom Brom enthielten und tertiär waren (F. P. 90° resp. 128°).

Dieser Verlauf der Reaktion findet eine Erklärung, wenn man annimmt, dass primär zwar Basen von der Form:



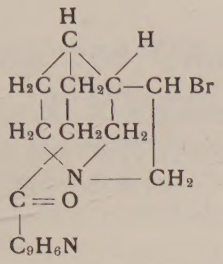
entstehen, dass dieselben aber dann durch sogenannte „innere Alkylierung“ in Salze der Konstitution:



übergehen.

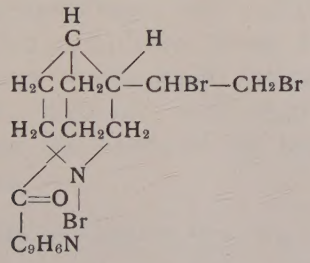
[11]) Bartz, S. 45.

Aus den gebildeten Salzen dieser Konstitution macht dann die überschüssige Soda die zu Grunde liegenden tertiären Basen frei:



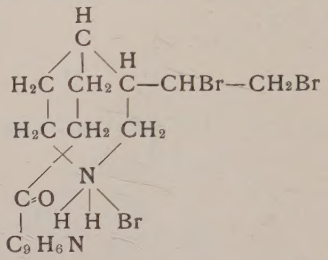
Diese Auffassung der von Bartz beobachteten Umwandlungen ist zweifellos sehr einleuchtend und ohne sehr unwahrscheinliche Annahmen nicht durch eine andere zu ersetzen. Immerhin liess es die schwere Wasserlöslichkeit der als basische Salze angesprochenen Verbindungen wünschenswert erscheinen, deren Natur noch weiter sicher zu stellen.

Eine Möglichkeit dies zu erreichen, bot die Bromierung des Cinchotoxins in salzsaurer Lösung. Hätten nämlich die basischen Salze von Bartz diesen Charakter nicht, sondern wären es Basen, so darf man die gleichen Basen auch erwarten, wenn die Bromierung in salzsaurer Lösung ausgeführt wird; in denselben müsste dann das eine der beiden N-atome seine basischen Eigenschaften verloren haben, wie dies beispielsweise bei einer Konstituierung im Sinne der folgenden Formel möglich wäre:



Liegen dagegen basische Salze vor, so muss die Behandlung der primär gebildeten salzsauren Salze mit Pyridin ebenfalls basische Salze ergeben; dieselben

müssten dann aber von den basisch-bromwasserstoffsauren Salzen verschieden sein und der Formel:



entsprechen.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, habe ich auf Anregung des Herrn Professor Dr. Georg Rohde die Bromierung des Cinchotoxins in salzsaurer Lösung ausgeführt. In Nachfolgenden soll über die hiebei erzielten Resultate berichtet werden.

Darstellung des Cinchotoxins.

Die Umwandlung des Cinchonins in Cinchotoxin geschah durch Erhitzen mit Schwefelsäure[12]).

Je 300,0 gr Cinchonin wurden in soviel mässig verdünnter H_2SO_4 gelöst als zur Bildung von sog. Cinchoninbisulfat nötig ist und diese Lösung in einer Schale bis zur Bildung einer Krystallhaut eingedampft. Die Lösung wurde dann in einen Rundkolben übergefüllt und in einem Oelbade unter beständigem Absaugen der Wasserdämpfe weiter erhitzt.

Die Umwandlung ist vollendet, wenn nach Erreichung einer Temperatur von 120° (Temperatur im Kolben gemessen) etwa eine Stunde auf diese Temperatur weiter erhitzt wird. Höher zu gehen, ist nicht zu empfehlen, da in diesem Falle teilweise Zersetzung eintreten kann.

Man zersetzt dann das mit Wasser in Lösung gebrachte Reaktionsprodukt durch überschüssige Natronlauge und isoliert die freie Base, die ölig zur Abscheidung kommt, durch Ausschütteln mit Aether. Nach dem Abdestillieren des Aethers aus der mit Stangenkali getrockneten Lösung, wurde das zurückgebliebene, nur sehr schwach bräunlich gefärbte Oel geimpft und einige Tage in der Kälte stehen gelassen. Dabei krystallisierte das Cinchotoxin in gelblich gefärbten Krystallen aus, deren Menge 190 gr betrug.

Die Mutterlauge wurde nach abermaligem Trocknen wiederum geimpft, wodurch noch 45 gr kryst. Produkt entstanden, sodass die Ausbeute an festem Cinchotoxin ca. 80% ausmachte.

[12]) König, Dissertation (1902) S. 13 u. folg.

Bromierung in salzsaurer Lösung.

Bei der Bromierung hielt ich mich anfangs an die Methode von König und Bartz,[18]) arbeitete also mit einer Lösung von Brom in Salzsäure.

25.0 gr Cinchotoxin wurden in 18 gr 35.5%iger Salzsäure (= 2 Mol.) aufgelöst und diese Lösung unter Kühlung und Schütteln langsam tropfenweise mit einer Lösung von 13.5 gr Br in 36 cm 35.5%iger HCl versetzt. Das Brom entspricht 2 Aequivalenten.

Es bildeten sich orangegelbe Perbromide, die anfänglich rasch, dann aber nur schwierig in Lösung gingen. Vollständige Lösung derselben erfolgte auf der Schüttelmaschine.

Da sich, abweichend von der Bromierung in bromwasserstoffsaurer Lösung, auch nach zweitägigem Stehen keine Krystalle abgeschieden hatten, kühlte ich die Bromierungsflüssigkeit mit Eiskochsalzmischung. Dadurch entstand eine Krystallisation von feinen gelblich-weissen Nädelchen. Die Menge derselben betrug 19 gr.

Aus der unter vermindertem Druck eingeengten Mutterlauge schieden sich noch 11 gr und aus der zur Syrupskonsistenz gebrachten Lösung noch 7 gr eines krystallisierten Körpers ab. Die Restmutterlauge verschmierte sich nach längerer Zeit.

Jede Abscheidung wurde für sich aus Wasser umkrystallisiert, wobei in allen 3 Fällen ganz gleichartige, aus fast farblosen Stäbchen zusammengesetzte Warzen entstanden. Die Bildung zweier verschiedener Produkte, wie sie Bartz bei der Bromierung in bromwasserstoffsaurer Lösung beobachtete, fand in meinem Falle nicht statt.

---

[18]) Bartz, Dissertation S. 1909.
König, Dissertation, 1902.

Die lufttrockene Substanz schmolz unscharf. Bei 100—102° trat eine Sinterung ein; bis aber die ganze Masse geschmolzen war, musste die Temperatur bis oberhalb 160° gesteigert werden. Im Gegensatz hierzu schmolz die im Toluolbad entwässerte Substanz, bei raschem Erhitzen scharf bei 167°. Das Schmelzen erfolgte unter Aufschäumen und Braunfärbung.

Aus dieser Substanz, die ihrer Bildung nach den von Bartz als zweifach bromwasserstoffsaures Cinchotoxindibromid angesehenen Salzen entsprechen müßte und sich auch analog verhielt, habe ich der Vorschrift von Bartz folgend direkt das sog. basische Salz dargestellt.

Die Lösung von 6 gr Salz wurde in der Kälte mit der berechneten Menge Pyridin versetzt. Es trat eine starke milchige Fällung ein, die beim Erwärmen auf dem Wasserbade wieder in Lösung ging. Abgekühlt, schied dieselbe derbe, weisse Stäbchen ab, deren Menge 4.6 gr betrug. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 178—180°.

In Wasser ist das neue Produkt viel schwerer löslich als das Ausgangsmaterial, bedeutend leichter jedoch als das bei 178° schmelzende entsprechende basisch-bromwasserstoffsaure Salz von Bartz. Aus Alkohol oder Wasser umkrystallisiert, bildet es derbe, weisse Prismen, deren F. P. bei 178° liegt, dabei tritt gleichzeitig auch Aufschäumen ein. Seinem Aussehen und seinem Schmelzpunkte nach schien dieser Körper mit dem basischen Salz von Bartz vom F. P. 178° identisch zu sein, um so mehr, da er mit $AgNO_3$ einen Niederschlag gab, der die Farbe des Bromsilbers und die Schwerlöslichkeit desselben in Ammoniak zeigte. Gegen diese Ansicht sprach aber, neben der leichteren Löslichkeit in Wasser, die Tatsache, dass dieses Produkt beim Anlagern von BrH das neutrale Salz von Bartz, vom F. P. 120° nicht gab, sondern eine Verbindung die bei 144° schmolz.

Die Analyse bestätigte ebenfalls die Verschiedenheit der beiden basischen Salze.

Die im Toluolbad zur Gewichtskonstanz gebrachte Substanz ergab folgende Resultate:

I. 0.1484 gr Substanz lieferten 0.1554 gr AgBr + AgCl
II. 0.1716 gr Substanz lieferten 0.2934 gr CO_2 u. 0.0697 gr H_2O
III. 0.1506 gr Substanz lieferten 0.2583 gr CO_2 u. 0.0587 gr H_2O.

Berechnet für eine Verbindung von der Formel $C_{19}H_{22}N_2OBr_2 . HCl$:		Gefunden:		
		I	II	III
C . .	46.48%	—	46.60%	46.78%
H . .	4.69%	—	4.55%	4.36%
Br+Cl . .	39.96%	40.24%	—	—

Auf Grund dieser Tatsachen und weil das mit Pyridin erhaltene Produkt, dem basischen Salze von Bartz ganz entsprechend, mit ClH das ursprüngliche Bromierungsprodukt wieder zurückbildet, ist die Annahme berechtigt, dass beide Körper analog konstituiert sind.

Da nun weiter die durch Pyridin aus dem ursprünglichen salzsauren Salze erhaltene Verbindung neben 2 Atomen Br noch ein Atom Cl enthält, dass nur aus Salzsäure stammen kann und mit Silbernitrat leicht abspaltbar ist, und da sie sich ferner in Wasser lange nicht so schwer auflöst, wie das entsprechende Produkt von Bartz, so ist für diese Verbindung die Salznatur zweifellos.

Von Wichtigkeit ist in dieser Beziehung auch die Tatsache, dass die beiden Verbindungen beim Versetzen in festem Zustande mit conc. H_2SO_4, ClH resp. BrH unter Aufschäumen abspalten, genau so, wie dies beim Kochsalz und anderen Haloidsalzen der Fall ist.

Um die Analogie der beiden nunmehr als basische Salze erkannten Körper noch einleuchtender zu machen prüfte ich die Verbindung vom F. P. 178 auf ihr Verhalten gegen Soda. Den Angaben von Bartz folgend, rührte ich die Lösung des basischen Salzes heiß in eine kochende Lösung von überschüssiger Soda ein. Es entstand eine milchige Abscheidung, die sich zu einem bräunlich gefärbten Oel verdichtete. Die erkaltete Flüssigkeit wurde mit Aether extrahiert, die ätherische Lösung mit Stangenkali getrocknet und der Aether dann abdestilliert. Hierbei trat, wie dies

auch Bartz in seinem Falle beobachtete[14]), schon beim Abdestillieren von etwa der Hälfte des Aethers Abscheidung weisser Prismen ein, deren Menge sich beim Abkühlen vermehrte. Das Produkt wurde aus einem Gemisch von 1 Teil Benzol + 1 Teil Ligroin umkrystallisiert und zeigte vollständige Identität mit der Base, die Bartz aus der Pyridinmutterlauge seines basischen Salz von F. P. 178° erhalten hat. Der Schmelzpunkt derselben ist aber mit 128° etwas zu hoch angegeben und liegt einer Nachprüfung zu Folge bei 124°,5 C.

Die Pyridinlösung (Vgl. Seite 13), die noch kleine Mengen basisches Salz enthielt, versetzte ich mit Soda. Es fiel dabei ein Oel aus, das durch Abkühlung und Reiben erstarrte und aus einem Gemisch von 1 Teil Benzol + 1 Teil Ligroin umkrystallisiert, sich ebenfalls mit der Base vom Tp. 124°,5 identisch erwies.

Bromierung mit Bromdämpfen.

Bei der Bromierung des Cinchotoxins mit salzsaurer Bromlösung scheidet sich das entstehende Reaktionsprodukt nur unvollständig und bei längerem Kühlen ab und man muss, um gute Ausbeuten zu erzielen, die Mutterlaugen mehrfach einengen. Da es nun wahrscheinlich ist, dass die Abscheidung des Reaktionsproduktes durch die grosse Menge Salzsäure erschwert wird, die man nötig hat, um das erforderliche Brom in Lösung zu bringen, so suchte ich diese überschüssige Salzsäure zu vermeiden, indem ich die Bromierung mit Bromdämpfen ausführte. Tatsächlich erzielte ich durch diese Abänderung den gewünschten Erfolg. Ausserdem ist diese Bromierungsart bequemer und rascher ausführbar.

Am besten verfährt man in folgender Weise: man wiegt in einem Reagenzrohr, mit Saugvorrichtung ein Quantum Brom ab, löst in einer Flasche die dem Br ent-

[14]) Bartz, Dissertation, Seite 25.

sprechende Menge Cinchotoxin in der erforderlichen Menge Salzsäure und saugt durch die mit einander verbundenen Gefässe einen Luftstrom; die Luft sättigt sich mit Br und gibt dieses an das mit Eis gekühlte Cinchotoxin ab. Durch Schütteln wird die Aufnahme von Br erleichtert.

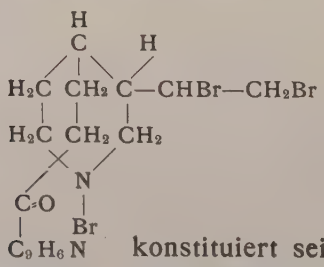
Die Perbromide lösen sich rasch auf und schon bevor die ganze Brommenge zugeführt ist, scheidet sich eine weisse, breiige Masse aus, die sich beim Abkühlen vermehrt.

Die Ausbeute ist bedeutend besser als bei der Bromierung mit salzsaurer Bromlösung.

Auch nach dieser Methode erhielt ich das Salz vom F. P. 102° (wasserfrei 167°), das dann, wie das vorige Mal, in das basische Salz vom F. P. 178° und in die Base vom F. P. 124° umgewandelt werden konnte.

Bromierung des Cinchotoxins in salzsaurer Lösung mit überschüssigem Brom.

Oben wurde erwähnt, dass wenn das basische Salz von Bartz in Wahrheit eine einsäurige Base wäre, dieselbe etwa gemäss der Formel:



konstituiert sein könnte.

Unabhängig von den Ergebnissen der vorigen Versuche konnte also eine Entscheidung auch dadurch getroffen werden, dass eine Bromierung mit vier Atomen Brom durchgeführt wurde. Im Falle des Vorliegens einer Base

sollte dieselbe dann in erheblich besserer Ausbeute gewonnen werden können.

Die Bromierung wurde sowohl mit einer salzsauren Lösung von Br, wie auch mit Br in Dampfform ausgeführt. In beiden Fällen bildeten sich orangerote Perbromide, die dann nur schwierig in Lösung gingen. Beim Abkühlen fand keine Krystallisation statt, sondern es schied sich ein Oel aus. Durch Verreiben desselben mit 95%igem Alkohol oder mit Aceton erstarrte es zu einer festen Masse, die, unter dem Mikroskop angesehen, aus farblosen Stäbchen und einem dieselben umkleidenden orangegelben Harz bestand. Erst nach vielfachen erfolglosen Versuchen glückte es mir, diese Kryställchen frei von Harz zu erhalten.

Es gelingt dies, wenn die Masse mit wässeriger schwefliger Säure versetzt wird, dabei tritt Auflösung und Entfärbung ein und beim Reiben scheidet sich, bisweilen zunächst ölig, bisweilen aber auch direkt krystallisiert, ein weisser Körper ab, der nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol vollständig identisch mit dem bei der Bromierung mit 2 At. Br erhaltenen Körper ist. Die Ausbeute betrug 7.2 gr aus 10 gr Cinchotoxin. Die Mutterlauge der öligen Abscheidung verschmierte, sodass daraus keine weitere Krystallisation erzielt werden konnte.

Da die Ausbeute hiernach nicht einmal die Hälfte derjenigen beträgt, die bei den vorigen Versuchen erhalten wurde, so spricht auch dies gegen die Bildung einer einsäurigen Base der obigen Form. Das zweite Brommolekül hat vielmehr höchstens die Bildung der Perbromide begünstigt.

Verhalten des basischen Salzes gegen Silbernitrat in der Kälte.

Bei der Behandlung des basischen Salzes mit Salpetersäure und Ag NO_3 entsteht schon in der Kälte ein Niederschlag, den man seiner Farbe und seinem sonstigen Verhalten nach für bromsilberhaltig betrachten musste.

Ich führte die Halogenwasserstoffabspaltung unter den angegebenen Bedingungen quantitativ aus und erhielt aus: 0.1402 gr Substanz 0.0524 gr Halogensilber.

Der Rechnung nach sollten bei der Abspaltung
von 1 Cl . . . . . 0.0412 gr Ag Cl,
von 1 Br . . . . . 0.1474 gr Ag Br und
von 1 Br + 1 Cl . . 0.1486 gr Ag Br + Ag Cl entstehen.

Da nun das Chlor als HCl am N sich befindet, während Br die Vinylgruppe sättigt, so folgt, dass ausser der Salzsäure auch Brom (ca. 10%) durch das Silbernitrat abgespalten wird.

Bromierung des Cinchotoxins, gelöst in Sauerstoffsäuren.

Die durch die Bromierung des Cinchotoxins in salzsaurer Lösung festgestellten Tatsachen werden in interessanter Weise ergänzt durch Versuchsergebnisse, die bei der Bromierung des Cinchotoxins unter Benützung von Sauerstoffsäuren als Lösungsmittel erhalten wurden.

Zur Anwendung kamen Essig-, Salpeter-, Oxal- und Schwefelsäure.

Bromierung in Eisessiglösung.

Schon Bartz[15]) versuchte das Cinchotoxin in Eisessiglösung zu bromieren, erhielt jedoch nur schmierige Produkte. Bei der Wiederholung dieses Versuches modifizierte ich die Bedingungen in der Weise, dass ich Brom statt in essigsaurer Lösung in Dampfform benützte.

8.5 gr Cinchotoxin wurden in 12 gr Eisessig aufgelöst und durch die mit Eis gekühlte Lösung 4.8 gr Br = 1 Mol., mit Luft verdünnt, hindurch geleitet. Die Aufnahme des Broms fand auch hier unter Bildung von Perbromiden statt, die dann allmählich in Lösung gingen.

Die Reaktionslösung wurde zunächst in eine Kältemischung gebracht, um womöglich die Abscheidung eines krystallisierten Körpers zu erzielen, jedoch ohne Erfolg.

Nun wurde die Hälfte der Lösung abgedampft. Hierbei hinterblieb ein Oel, das sich beim Stehen allmählich orangebraun färbte und zuletzt zu einer harzigen Masse erstarrte. Auch das daraus mit Pyridin abgeschiedene basische Salz, sowie die Base, wurden nur in öliger Form erhalten.

---

[15]) Bartz, Dissertation S. 11.

Die zweite Hälfte der eisessigsauren Lösung, die zurückgestellt worden war, hatte nach ca. 3 Monaten einen weissen Körper ausgeschieden, dessen Menge 0.6 gr betrug. Dieses Produkt wurde aus 70%igem Alkohol umkrystallisiert und bildete dann sternförmig verwachsene Nadeln, die bei 184° unter Aufschäumen schmolzen.

Die Substanz wurde nacheinander im Exsiccator über Schwefelsäure und im Toluolbade bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Eine Abnahme, die auf einen Wassergehalt hindeuten würde, fand dabei nicht statt.

Bei der Analyse lieferten:

I. 0.1224 gr Substanz: 0.2150 gr CO_2 und 0.0559 gr H_2O

II. 0.1302 gr Substanz: 0.0857 gr Ag Br.

	Berechnet für	Gefunden	
$C_{19}\ H_{22}N_2OBr_2\ .\ 2\ CH_3\ .\ COOH$		I	II
C	48.08%	47.90%	—
H	5.21%	5.11%	—
Br	27.86%	—	28.01%.

Aus diesen Zahlen sieht man, dass der Körper 2 Mol. Essigsäure enthält und das neutrale essigsaure Salz des Cinchotoxindibromids ist.

Theoretisch ist dies insofern von Wert, als daraus wiederum hervorgeht, dass die neutralen Salze, die bei der Bromierung des Cinchotoxins entstehen, zwei Aequivalente Säure enthalten.

Aus dem Acetat liess sich durch Versetzen mit Soda, Ausäthern und Abdestillieren des Aethers die früher aus dem bas. Salz erhaltene Base vom F. P. 124.5° gewinnen.

Bromierung in salpetersaurer Lösung.

Dieselbe wurde wiederum unter Einleiten von Br als Bromdampf ausgeführt. Krystallisierte Salze konnten in diesem Falle nicht gewonnen werden. Das neutrale Salz kam überhaupt nicht zur Abscheidung, das basische nur als Oel.

Unter diesen Umständen versuchte ich ein Salz mit Pikrinsäure zu erhalten und versetzte zu diesem Zwecke das gut mit Wasser ausgewaschene basische Salz in alkoholischer Lösung mit Pikrinsäure. Dadurch entstanden gelbe, harzige Flocken, die auf den Tonteller gebracht, erstarrten und dann pulverisiert werden konnten. Mit diesem Produkt wurden nun Lösungs- und Krystallisationsversuche gemacht.

In Chloroform, Benzol, Ligroin und Petroläther erwies es sich auch beim Erhitzen fast unlöslich; in Wasser, Methyl-, Aethyl- und Amylalkohol, sowie in Aether und Essigäther schwer löslich; aus den Lösungen schied es sich allmählich in erstarrten Oeltröpfchen aus. In Aceton löst es sich schon in der Kälte ziemlich leicht auf, scheidet sich jedoch beim Verdunsten als Harz aus. Lässt man aber die Acetonlösung langsam verdunsten, so krystallisieren schöne, gelbe Stäbchen; neben diesen bleibt beim vollständigen Verdunsten des Acetons auch ein Oel zurück.

Die abgeschiedenen Stäbchen wurden analysiert, waren jedoch nicht ganz rein, wie aus folgenden Resultaten der Analyse ersichtlich ist:

I. 0.1562 gr Substanz lieferten 0.0720 gr AgBr

II. 0.1882 gr Subst. liefert. bei 721 mm D u. 20° C: 23.4 cm^3 N.

Berechnet für ein Salz das gleichzeitig Pikrinsäure und Salpetersäure enthält, also die empirische Formel:

C_{25} H_{26} Br_2 N_6 O_{11} besitzt:	
C	40.21%
H	3.49%
N	11.26%
Br	21.45%.

Berechnet für ein neutrales Pikrat:

C_{31} H_{28} N_8 O_{15} Br_2:	
C	40.79%
H	3.07%
N	12.26%
Br	17.55%.

Gefunden:

	I	II
Br	15.14%	—
N	—	13.39%.

Diese Zahlen deuten darauf hin, dass das neutrale Pikrat, gemischt mit gewissen Mengen Pikrinsäure vorliegt.

Um es ganz rein zu erhalten, löste ich es heiss in viel Aceton auf und liess diese Lösung längere Zeit in einem verschlossenen Gefässe stehen.

Nach einigen Wochen hatten sich schön ausgebildete Stäbchen abgeschieden, die scharf bei 162° schmolzen. Diese wurden nun nochmals aus heissem Aceton umkrystallisiert, wobei ich bemerkte, dass das Krystallisieren viel rascher erfolgte; allerdings hatte ich die Lösung geimpft.

Der Analyse unterworfen ergaben:

I. 0.1364 gr Substanz bei 720 mm D und 21° C: 15.8 cm^3 N
II. 0.1178 gr Substanz bei 720 mm D und 20° C: 13.6 cm^3 N.

Gefunden:

	I	II
N	12.44%	12.41%.

Nunmehr lag also reines, neutrales Pikrat vor, wie ich es später mit vollkommen den gleichen Eigenschaften auch durch Anlagerung von Pikrinsäure an das bisher unbekannte und erst im Verlaufe dieser Arbeit erhaltene freie Cinchotoxindibromid habe darstellen können.

Bromierung in oxalsaurer Lösung.

Die Bromierung geschah abermals in der früher beschriebenen Weise durch Einleiten der berechneten Menge Br mittelst eines Luftstromes. Die Oxalsäurelösung enthielt auf 10.0 gr Cinchotoxin 5.0 gr kryst. Oxalsäure und 30 gr Wasser. Während des Einleitens der Bromdämpfe wurde mit Eiswasser gekühlt.

Ein zunächst entstandenes, orangegelbes Harz (Perbromid) ging beim Schütteln allmählich wieder in Lösung.

Abscheidung eines krystallisierten Körpers erfolgte nicht. Wurde die Lösung mittelst einer Kältemischung abgekühlt, so schied sich ein Oel aus, das beim Herausnehmen aus der Kältemischung wieder in Lösung ging. Auch durch Einengen konnte ich zu keinem krystallisierten Salz kommen; vielmehr färbte sich die Lösung allmählich orangerot und nahm eine syrupöse Beschaffenheit an.

Da das neutrale Salz nicht isoliert werden konnte, suchte ich wenigstens das basische Salz darzustellen und versetzte zu diesem Zwecke die Lösung des neutralen Salzes mit der erforderlichen Menge Pyridin. Hierbei fiel das basische Salz als ein Oel aus, das anfangs nicht zum Erstarren gebracht werden konnte.

Schließlich gelang es mir aber doch dasselbe in fester Form zu erhalten und zwar unter folgenden Umständen: Eine Lösung des Bromierungsproduktes, die ca. 4 gr Cinchotoxin entsprach, wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt. Zu dieser Lösung fügte ich Pyridin tropfenweise hinzu; es trat eine starke, milchige Abscheidung ein, die sich beim weiteren Zusatz vermehrte. Nachdem die ungefähr theoretische Menge Pyridin zugesetzt worden war, erwärmte ich die Mischung auf dem Wasserbade; dabei ging die Fällung in Lösung. Beim Erkalten schied sich jedoch auffallender Weise nichts aus, trotzdem die Flüssigkeit mit einem Glasstabe kräftig gerührt wurde. Erst am nächsten Tage fand ich an den Reibstellen der Glaswandungen Streifen aus einem festen, krystallisierten Körper bestehend, und nun konnten durch weiteres Reiben reichlichere Mengen aus Nädelchen zusammengesetzter Flocken zur Abscheidung gebracht werden. Auf die angewandte Menge Cinchotoxin bezogen war die Ausbeute immerhin klein und betrug bloss 2.8 gr.

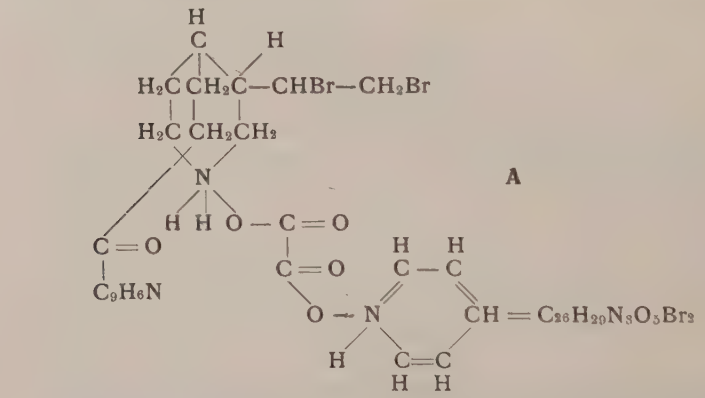
Das Rohprodukt wurde zunächst aus Alkohol, dann aus Wasser umkrystallisiert. So wurden weiße, aus Nadeln bestehende Warzen erhalten. Dieselben schmolzen bei 85° C. unter Braunfärbung; bei 110° trat Aufschäumen ein.

Die über Schwefelsäure im Exsiccator getrocknete Substanz wurde der Analyse unterworfen:

I. 0.1020 gr Subst. lieferten 0.1893 gr CO_2 u. 0.0441 gr H_2O
II. 0.1054 gr Subst. lieferten 0.1939 gr CO_2 u. 0.0464 gr H_2O
III. 0.1438 gr Subst. liefert. bei 712 mm D u. 22° C: 9.4 cm^3 N
IV. 0.1226 gr Substanz lieferten 0.0735 gr Ag Br.

Für die Konstitution des basisch-oxalsauren Salzes sind zwei Möglichkeiten denkbar:

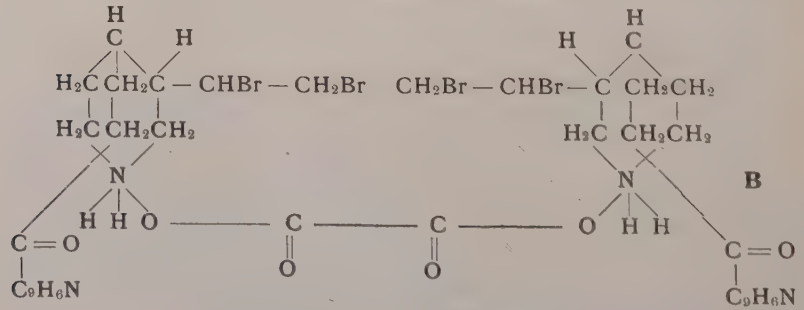
I) Die durch Pyridin freigemachte Hälfte der Oxalsäure wird durch dieses gesättigt, sodaß ein Mischsalz folgender Konstitution entsteht:



Für diese Formel berechnen sich folgende Werte:

C	49.92%
H	4.81%
N	6.74%
Br	25.68%.

II. Eine Molekel Oxalsäure bindet zwei Moleküle Cinchotoxindibromid in folgender Weise:



$= C_{40}\ H_{46}\ N_4\ O_6\ Br_4.$

Die Werte, die dieser Formel entsprèchen, sind:

C	48.09%
H	4.61%
N	5.61%
Br	32.06%.

Gefunden wurden nun bei den oben angeführten Analysen:

	I	II	III	IV
C	50.61%	50.18%	—	—
H	4.84%	4.91%	—	—
N	—	—	6.89%	—
Br . . .	—	—	—	25.50%.

Die Zahlen ergeben also, daß das Produkt in der Weise konstituiert ist, daß eine Seite der Oxalsäure durch Cinchotoxindibromid, die zweite durch Pyridin abgesättigt ist, so daß man in Bezug auf Cinchotoxin ein basisches, dagegen in Bezug auf Oxalsäure ein neutrales Salz vor sich hat, wie dies die Formel A zum Ausdruck bringt.

Versuche die Base daraus herzustellen, blieben erfolglos, da ich beim Zusatz von Sodalösung und Ausäthern, stets ein öliges, leicht verschmierendes Produkt bekam. Dabei trat Geruch nach Pyridin auf, wodurch die Anwesenheit desselben in dem Mischsalz bestätigt wurde.

Die Natur des öligen Produktes ergab sich daraus, daß ich durch Auflösen desselben in Bromwasserstoffsäure und Abkühlen in guter Ausbeute einen gelben, aus Nädelchen bestehenden Körper erhielt, der bei 125° schmolz und beim Zusatz von Pyridin in eine weisse, bei 191° C. schmelzende Verbindung überging. Diese zwei Produkte sind, wie aus späteren Versuchen sich ergab, das neutrale, resp. das basische Salz der Base vom F. P. 124.5°.

Hiernach muß das ölige Produkt seiner Hauptsache nach aus dieser Base bestanden haben, die jedoch in Folge von Verunreinigungen nicht erstarren konnte.

Aus den Salzen vom F. P. 125° und 191° konnte ich die Base ohne Schwierigkeit in fester Form isolieren; sie zeigte vollständige Uebereinstimmung mit der Base vom F. P. 124.5°.

Die gleiche Base entstand auf Zusatz von Sodalösung zur oben erwähnten Pyridinmutterlauge.

Bromierung in schwefelsaurer Lösung.

In eine Lösung von 12,0 gr Cinchotoxin in 26 gr 17%iger Schwefelsäure wurden unter Kühlung 6.6 gr dampfförmiges Brom eingeleitet. Die Aufnahme desselben fand unter Bildung von Perbromiden statt, die beim Schütteln in Lösung gingen. Durch starkes Abkühlen der gelbgefärbten Flüssigkeit schied sich ein Oel ab, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte und bei Zimmertemperatur wieder in Lösung ging. Versuche das basische Salz darzustellen, führten ebenfalls nicht zu einem krystallisierten Körper: beim Zusatz von Pyridin zur ursprünglichen Bromierungsflüssigkeit fiel ein Oel aus, das unter keinen Umständen erstarrte.

Das mit Wasser gut ausgewaschene Oel zeigte nach dem Ansäuern auf Zusatz von $BaCl_2$-Lösung die SO_4-Reaction. Aus seiner wässerigen Lösung fällte Soda eine ölige Base aus, unter gleichzeitigem Auftreten eines deutlichen Pyridingeruches. Diese Base verhielt sich wie die aus dem basisch-oxalsauren Mischsalz erhaltene: mit BrH lieferte sie das neutrale und basische Salz vom F. P. 125° resp. 191°, die dann in die Base von F. P. 124.5° übergeführt werden konnten.

Aus diesen Tatsachen kann man wohl schliessen, daß das mit Pyridin erhaltene Produkt dem im vorigen Kapitel[16]) besprochenen basisch-oxalsauren Mischsalz analog konstituiert sein muß.

Wenn es auch nicht glückte, dieses schwefelsaure Mischsalz in fester, zur Analyse geeigneter Form zu erhalten, so wurde damit doch eine sehr interessante Beobachtung gemacht. Kochte man nämlich das mit Wasser in Lösung gebrachte Mischsalz mit Bromkalium und kühlte

[16]) Vgl. S. 23 u. ff.

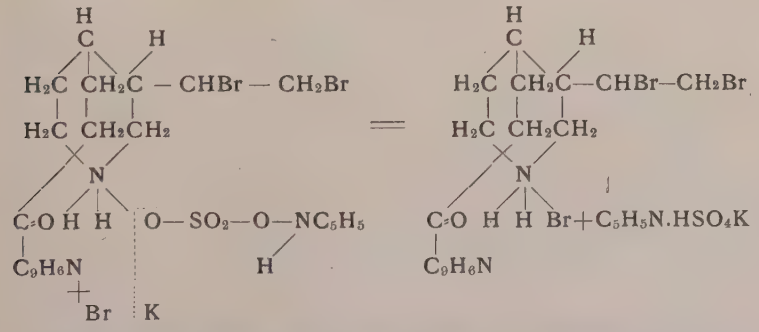
nachher die Flüssigkeit, so schied sich ein weisser Körper ab, der aus Alkohol umkrystallisiert farblose, derbe Prismen bildete, die bei 178° schmolzen und mit Silbernitrat Bromsilber lieferten.

Die im Toluolbad zur Konstanz gebrachte Substanz wurde analysiert:

I. 0.1226 gr Subst. liefert. 0.1924 gr CO_2 und 0.0488 gr H_2O
II. 0.1148 gr Subst. liefert. 0.1788 gr CO_2 und 0.0450 gr H_2O
III. 0.1072 gr Subst. liefert. bei 720 mm D. u. 20° C: 5.2 cm^3 N
IV. 0.1208 gr Substanz lieferten 0.1267 gr Ag Br.

	Berechnet für:	Gefunden:			
$C_{19}H_{22}N_2OBr_2$: HBr:		I	II	III	IV
C	42.61%	42.80%	42.70%	—	—
H	4.29%	4.35%	4.41%	—	—
N	5.23%	—	—	5.26%	—
Br	44.86%	—	—	—	44.72%.

Die Zahlen, die Krystallform, der Schmelzpunkt, sowie die Tatsache, dass sich dieser Körper mit BrH in das neutrale Salz von Bartz vom F. P. 120—124° (je nach dem Erhitzen) überführen ließ, sprechen dafür, daß er mit dem basischen Salze von Bartz von F. P. 178° identisch ist. Es trat also eine Umsetzung ein im Sinne der Gleichung:



Was aber besonders merkwürdig erscheint, ist die Tatsache, daß das basisch-schwefelsaure Mischsalz, obwohl ihm die Base vom F. P. 124°.5 (128°) zu Grunde liegt, bei dieser Umsetzung nicht das nach den Angaben von Bartz

zu erwartende basische Salz von F. P. 171° lieferte, sondern das Salz vom F. P. 178°, dem nach Bartz[17]) eine Base vom F. P. 90° entspricht.

Wie bei der Umsetzung des schwefelsauren Mischsalzes mit BrK basisch-bromwasserstoffsaures Salz entstand, so wurde beim Kochen des Mischsalzes mit Cl Na das basisch-salzsaure Salz vom F. P. 177° erhalten[17]).

Diese Versuche wurden auch auf das basisch-oxalsaure Salz übertragen und auch dabei konnte ich dieselbe Konstatierung machen: mit BrK lieferte dieses Produkt ebenfalls das Salz von Bartz vom F. P. 178°, mit Cl Na das basisch-salzsaure Salz vom F. P. 177° C.

Diese Tatsachen, die mit den Angaben von Bartz nicht in Einklang gebracht werden können, machen eine Wiederholung von dessen Arbeit notwendig. Ich selbst habe, da sich bei meinen Versuchen, Anzeichen ergeben hatten, daß sich auch das von Bartz nicht isolierte freie Cinchotoxindibromid würde fassen lassen, noch einmal die Bromierung in salzsaurer Lösung wiederholt.

[17]) Vgl. S. 13.

Haupt-Versuch.

Wiederholung der Bromierung in salzsaurer Lösung.

60.0 gr kryst. Cinchotoxin wurden in 45 gr 35%iger Salzsäure und 50 gr Wasser aufgelöst und durch die gut gekühlte Flüssigkeit, unter fortwährendem Schütteln, 33.1 gr dampfförmiges, mit Luft verdünntes Brom hindurch geleitet. Es bildeten sich dabei, wie früher, orangegelbe Perbromide, die anfangs rasch und vollständig, gegen Ende nur schwierig in Lösung gingen. Als schon fast alles Brom absorbiert war, schied sich ein dicker, krystallinischer Brei ab. Das Reaktionsprodukt wurde auf die Schüttelmaschine gebracht und solange geschüttelt, bis die Perbromide vollständig in Lösung gegangen waren, was ca. 4 Stunden in Anspruch nahm.

Nach Bartz soll die Auflösung der Perbromide durch Zusatz von Alkohol erleichtert werden. Ich wiederholte daher die Bromierung bei Gegenwart von Alkohol, ohne jedoch zu der Ueberzeugung kommen zu können, daß dieser eine günstige Wirkung ausübt; denn das Verschwinden der Perbromide tritt ebenso rasch mit, wie auch ohne Alkohol ein und die Ausbeute wird auch nicht erhöht.

Die breiige Maße wurde über Nacht in einer Kältemischung stehen gelassen, wodurch sich die Krystalle stark vermehrten; sie wurden dann abgesaugt und mit Alkohol etwas nachgewaschen. Die Ausbeute betrug 55.0 gr.

Die Mutterlauge wurde in einer Porzellanschale im Exsiccator, über Aetzkali stehen gelassen. Sie setzte nichts Krystallisiertes mehr ab, sondern verschmierte im Verlauf einiger Wochen.

Das abgeschiedene Rohsalz krystallisierte ich aus wenig

(80 cm^3) Wasser um. Dabei erhielt ich 46 gr reines Salz, das in seidenglänzenden, langen, sternförmig verwachsenen Nadeln krystallisierte, die, wie bei den früheren Versuchen, ganz einheitlich aussahen.

Erhitzt man das Salz sehr rasch, so schmilzt es schon bei 98° C. vollständig, im Krystallwasser; bei langsamem Erhitzen tritt bei einer Temperatur von 100—102° nur teilweises Schmelzen ein, vollständiges erst über 160° C. In wasserfreiem Zustande zeigt das Salz jedoch einen scharfen Schmelzpunkt und zwar liegt dieser, wenn man langsam erhitzt, bei 164°, bei raschem Erhitzen bei 167° C., dabei tritt Aufschäumen ein. Wiederholtes Umkrystallisieren aus H_2O änderte die Verhältnisse nicht.

Aus der Mutterlauge des umkrystallisierten Salzes erhielt ich noch ca. 3 gr desselben Produktes; aus der neuen Mutterlauge minimale Mengen eines prismatisch krystallisierenden Körpers, der sich als wasserfrei erwies und, langsam erhitzt, bei 173°, rasch erhitzt bei 177° schmolz. Die Natur dieses zweiten Produktes konnte jedoch in Folge seiner geringer Menge (0.1 gr) nicht ermittelt werden. Silbernitrat spaltet daraus Cl H ab.

Da das Salz vom F. P. 100—102° früher nicht analysiert worden war, so habe ich dies jetzt nachgeholt.

Gewichtsabnahme im Toluolbad:
3.1967 gr Substanz verloren 0.2920 gr H_{20}, d. h. 9.137%.
Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2Br_2O.2HCl.3H_2O$.... 9.30% H_2O.
Dementsprechend krystallisiert dieses Salz mit 3 Mol. H_2O.

Die Ergebnisse der Analyse sind folgende:

I. 0.2854 gr Substanz lieferten 0.3574 gr Ag Br + Ag Cl
Ausgerechnet für die Formel $C_{19}H_{22}N_2OBr_2.2HCl$:
0.3589 gr Ag Br + Ag Cl (d. h. 30.36% Br und 13.47% Cl = 43.83% Cl + Br

II. 0.1724 gr Substanz liefert. 0.2730 gr CO_2 u. 0.0706 gr H_2O
III. 0.1460 gr Substanz liefert. 0.2309 gr CO_2 u. 0.0620 gr HO
IV. 0.1916 gr Subst. liefert. bei 723 mm D. u. 18° C: 9.1 ccm N
V. 0.1944 gr Subst. liefert. bei 722 mm D. u. 18° C: 9.4 cm^3 N.

Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2Br_2O.2HCl$		Gefunden: I	II	III	VI	V
C	43.26%	—	43.18%	43.14%	—	—
H	4.55%	—	4.58%	4.61%	—	—
N	5.32%	—	—	—	5.21%	5.27%
Br	30.36					
Cl	13.47	43.83%	43.65%	—	—	—	—

Die Analysen bestätigen also, daß das dichlorwasserstoffsaure Salz des Cinchotoxindibromids vorliegt.

Im Gegensatz zu dem neutralen bromwasserstoffsauren Salze von Bartz, zeigt dieses Salz große Beständigkeit gegen Wasser. Bei wiederholtem Umkrystallisieren bleibt es vollständig unverändert. Auch durch anhaltendes Kochen mit Wasser tritt keine merkliche Veränderung ein. So lieferten 4 gr nach zweitägigem Kochen noch 3.4 gr als erste Abscheidung zurück, während aus der Mutterlauge durch Einengen noch 0.4 gr gewonnen wurden.

Das entwässerte Produkt zieht durch Liegen an der Luft Wasser an, zuerst rascher, dann aber langsamer. Z. B. wogen 1.7934 gr wasserfreie Substanz nach einer Woche — bei regnerischer Zeit — 1.8920 gr und nach 2 Wochen 1.9106 gr, d. h. es wurden in den angegebenen Zeiten

5.49% bezw. 6.54% H_2O

aufgenommen. Jedoch konnte auch nach fünfwöchigem Liegen an der Luft keine Gewichtskonstanz erreicht werden. Das Maximum der in dieser Zeit aufgenommenen Feuchtigkeit betrug

8.67% statt 9.30% für 3 Moleküle.

Die Darstellung des basischen Salzes

geschah nach der schon bei meinen früheren Versuchen angewandten Methode.

Ich löste 20.0 gr neutrales Salz in wenig Wasser auf und versetzte diese Lösung mit 2.8 gr Pyridin (theoretisch notwendige Menge 2.7 gr). Dabei trat eine schwache

Erwärmung ein und es schied sich eine starke milchige Fällung aus.

Das Ganze wurde auf dem Wasserbade erwärmt, wodurch die Abscheidung vollständig in Lösung ging. Aus dieser Lösung krystallisierte schon in der Wärme ein weisser Körper aus, dessen Menge sich besonders beim Abkühlen stark vermehrte.

Das Reaktionsprodukt wurde noch in eine Kältemischung gebracht und dann, als die Krystallisation vollendet war, abgenutscht.

Schon das Rohprodukt schmolz, wie das früher erhaltene basisch-salzsaure Salz, bei 178° C. Die Ausbeute betrug genau 15.2 gr. Aus der Mutterlauge erhielt ich durch Einengen bei 15 mm. D. und 50° C. noch 0.7 gr, so daß sich das basische Salz fast quantitativ abgeschieden hatte: 15.9 gr gegen 16.95 gr der Theorie.

Zum Umkrystallisieren des basischen Salzes benützte ich teils Wasser, teils 50%igen Alkohol. In beiden Fällen bildeten sich derbe, farblose, vielfach Aetzungen zeigende Prismen, die bei 178° C. schmolzen.

In Wasser ist das Salz schwer löslich: um 5 gr in Lösung zu bringen, muß man ca. 100 cm^3 kochendes Wasser anwenden. Mit Silbernitrat spaltet es ein Gemisch von Ag Cl und Ag Br ab. Uebergießt man es mit conc. $SO_4 H_2$, so entweicht Salzsäure unter Aufschäumen. In salzsäurehaltigem Wasser aufgelöst wird quantitativ das neutrale salzsaure Salz zurückgebildet.

Da das basische Salz schon früher analysiert wurde (Vgl. S. 13), habe ich nur noch eine Halogenbestimmung davon gemacht.

0.1576 gr Substanz lieferten 0.1646 gr Ag Br + Ag Cl.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19} H_{22} N_2 O Br_2 . HCl$	
Br + Cl : 39.96%	40.19%.

Wiederholt habe ich bemerkt, daß das basische Salz aus Lösungen, die längere Zeit gekocht worden waren, nicht mehr quantitativ herauskam. Um die Ursache dieser Erscheinung näher kennen zu lernen, kochte ich eine Lösung

von 4 gr basischem Salz in ca. 100 gr Wasser ca. drei Stunden und ließ dann erkalten.

Aus der Lösung schieden sich schwach bräunlich gefärbte Krystalle ab, aus denen durch Umkrystallisieren aus H_2O reines unverändertes Salz vom F. P. 178° erhalten wurde. Die Ausbeute betrug 2.2 gr; in der Mutterlauge blieben dementsprechend noch 1.8 gr zurück.

Diese Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade eingedampft, wobei ein braungefärbtes Oel zurückblieb, das sich in H_2O wiederum auflöste, jedoch nicht zum Erstarren gebracht werden konnte.

Die wässerige Lösung des Oeles gab mit Soda eine teigige Fällung, die nach einiger Zeit durch Abkühlen und Reiben erstarrte und aus Benzol umkrystallisiert den Schmelzpunkt und die Eigenschaften der Base vom F. P. 124.5° zeigte; die Menge derselben war jedoch kleiner, als man hätte erwarten sollen.

Mit Pyridin gab die wässrige Lösung des Oeles zunächst eine bräunlich-milchige Fällung, die beim Kochen in Lösung ging. Beim Abkühlen schieden sich weiße Kryställchen ab, die schon im rohen Zustande den F. P. 178° zeigten. Die Ausbeute war auch in diesem Falle gering.

Aus diesen Ergebnissen kann man den Schluß ziehen, daß durch anhaltendes Kochen mit Wasser das basische Salz in folgender Weise angegriffen wird:

Wasser nimmt aus der Seitenkette Brom heraus und die gebildete BrH bildet mit unverändertem bas. Salz neutrales Salz zurück, welches mit Soda die Base vom F. P. 124.5°, mit Pyridin das basische Salz vom F. P. 178° gibt. Außerdem enthält aber die Lösung das durch die Herausnahme von Brom entstandene Produkt, das wahrscheinscheinlich die Ursache ist, daß ein Teil der Reaktionsprodukte nur in öliger Form erhalten werden kann. Rein konnte dieses Produkt nicht erhalten werden.

Wird eine pyridinhaltige Lösung des basischen Salzes längere Zeit gekocht, so findet die Umwandlung in noch höherem Maße statt und es scheidet sich das basische

Salz nur in geringen Mengen ab, während die Mutterlauge beim Eindampfen syrupös wird und schließlich verharzt. Mit Soda kann man aus dieser Mutterlauge kleine Mengen der Base vom F. P. 124.5° abscheiden.

Darstellung der Endbase vom F. P. 124°.5 C.

Diese Base wurde auch im gegenwärtigen Falle nach den Angaben von Bartz dargestellt, jedoch mit der Modifikation, daß ich bei Zimmertemperatur arbeitete, während Bartz, der mit dem bromwasserstoffsauren Salz arbeitete, die Zersetzung in der Siedehitze vornahm, um das basische Salz in Lösung halten zu können.

20.0 gr basisches Salz wurden in ca. 500 ccm H_2O aufgelöst und dann in eine Lösung von überschüssiger Soda allmählich und unter Rühren eingetragen. Das dabei abgeschiedene Oel wurde ausgeäthert. Hierbei hinterblieben kleine Mengen eines harzigen bräunlich gefärbten Körpers, der in Aether viel schwieriger zu lösen war. Erwärmt man diesen Rückstand mit etwas Benzol, so wird er fest und gibt, aus Wasser umkrystallisiert, kleine, sternförmig verwachsene, weiße Nadeln, bie bei 191° C. schmelzen und also das basisch-bromwasserstoffsaure Salz der Base vom F. P. 124.5° darstellen, das aus primär gebildetem Cinchotoxindibromid durch innere Alkylierung entsteht. (Vgl. Seite 25).

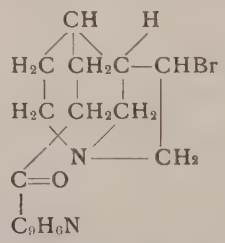
Die ätherische Lösung der Sodafällung, die ganz farblos aussah, wurde einige Male mit Wasser ausgewaschen und mit KOH getrocknet.

Schon beim Abdestillieren der zweiten Hälfte des Aethers, schieden sich durchsichtige Krystalle ab, die sich beim weiteren Abdestillieren vermehrten und in einer Gesamtmenge von 12 gr erhalten wurden. Aus einer Mischung von gleichen Mengen Benzol und Ligroin umkrystallisiert, zeigten sie den F. P. 124.5° der Endbase und ergaben über Schwefelsäure bis zur Konstanz getrocknet folgende Zahlen:

I. 0.1126 gr Substanz lieferten 0.2522 gr CO_2 u. 0.0582 gr H_2O
II. 0.1124 gr Substanz lieferten 0.2538 gr CO_2 u. 0.0576 gr H_2O
III. 0.5172 gr Subst. liefert. bei 723 mm D u. 19° C : 35.2 cm^3 N
IV. 0.2008 gr Substanz lieferten 0.1004 gr Ag Br.

	Berechnet für	Gefunden:			
$C_{19}H_{21}N_2OBr$:		I	II	III	IV
C . . .	61.12%	61.29%	61.34%	—	—
H . . .	5.63%	5.79%	5.73%	—	—
N . . .	7.50%	—	—	7.44%	—
Br . .	21.44%	—	—	—	21.29%

Diese Zahlen bestätigen, daß in dieser Verbindung die Base von Bartz vorliegt, für welche derselbe den F. P. 128° angibt. Ihre Konstitution entspricht, wie in der Einleitung dargelegt wurde, der Formel:



Um die Base noch weiter mit der von Bartz zu vergleichen, stellte ich die von letzterem daraus bereiteten Salze dar.

Das Pikrat erhielt ich durch Lösen der Base in Alkohol und Versetzen dieser Lösung mit einer ebenfalls alkoholischen Lösung von Pikrinsäure. Dabei entstanden Warzen, die aus gelben Nädelchen sich zusammensetzten. F. P.: 189° (Bartz 191°).

Das weinsaure Salz entsteht durch Lösen der Base in einer wässerigen Lösung von Weinsäure. F. P.: 182°. Krystallform: blättrige, zu Drusen vereinigte Krystalle.

Das Platindoppelsalz erhielt ich durch Versetzen einer ClH Lösung der Base mit Platinchloridchlorwasserstoffsäure. Es krystallisiert entsprechend den Angaben von Bartz in gelben Warzen, die bei 270° schwarz werden; bei 300° noch keine Schmelzung.

Das Zinnchloriddoppelsalz bildet sich beim Versetzen

einer salzsauren Lösung der Base mit Zinnchlorid. Diese Verbindung scheidet sich als weißes undeutlich krystallisiertes Pulver ab und schmilzt unscharf bei ca. 190°. Auch dieses Salz entspricht der Beschreibung, die Bartz davon gibt.

Darstellung des Jodmethylates der Endbase.

Um die tertiäre Natur seiner Base vom P. P. 128° nachzuweisen, stellte Bartz daraus das Jodmethylat dar. Ich wiederholte diesen Versuch, um auch in dieser Beziehung die Identität der von mir erhaltenen Base mit der von Bartz festzustellen.

Zu diesem Zwecke löste ich 2.0 gr Base in ca. 30 gr Chloroform auf und versetzte diese Lösung unter Kühlung mit der berechneten Menge von reinem Jodmethyl — 0.76 gr — in ca. 10 gr Chloroform.

Allmählich trat Abscheidung zunächst gelber, dann weißer Kryställchen ein. Die Menge der gelben war aber nicht wie bei Bartz gering, sondern sie betrug fast ein Viertel der ganzen Abscheidung.

Das Reaktionsprodukt wurde 3 Tage sich selbst überlassen. Ich konnte dann die gelben von den weißen Krystallen mechanisch trennen. Dieselben zeigten in rohem Zustande Unterschiede: die weißen schmolzen erst bei 215°, die gelben schon bei 212°. Durch wiederholtes Umkrystallisieren wurde dieser Unterschied jedoch kleiner und schließlich schmolzen beide ganz gleich bei 219°.

Auch die Farbe der gelben Krystalle verschwand beim Umkrystallisieren vollständig. Ebenso war die Form der Krystalle identisch: weiße, seidenglänzende, zu Büscheln vereinigte Nädelchen. Die Ausbeute war quantitativ: sie betrug 2.68 gr. Die Chloroformmutterlauge hinterließ beim Verdunsten nichts.

Das Produkt wurde im Toluolbad zur Gewichtskonstanz gebracht und dann der Analyse unterworfen.

I. 0.1398 gr aus weißen Krystallen bestehender Substanz lieferten 0.2378 gr CO_2 und 0.0572 gr H_2O.

II. 0.1826 gr aus gelben Krystallen bestehender Substanz lieferten 0.3127 gr CO_2 und 0.0751 gr H_2O.

III. 0.1660 gr Substanz (Gemisch) lieferten 0.1348 gr AgJ + AgBr.

Berechnet für die Formel $C_{20}H_{24}N_2OBrJ$:		Gefunden I	II	III
C	46.60%	46.39%	46.70%	—
H	4.66%	4.58%	4.60%	—
Br . 15.33 J . . 24.66	40.19%	—	—	39.84%.

Aus diesen Zahlen, aus dem Schmelzpunkte, sowie auch aus der Unveränderlichkeit des Produktes gegenüber Soda geht hervor, daß man es mit einem Jodmethylat und zwar mit demselben, das Bartz erhalten hatte, zu tun hat.

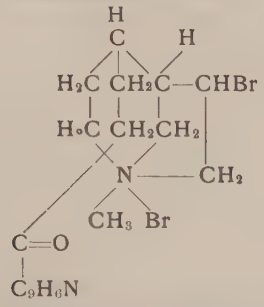
Die gelbe Farbe eines Teiles der Krystalle ist sehr wahrscheinlich auf die Gegenwart kleiner Mengen von Jod zurückzuführen. Denn, wenn man nicht vorher gereinigtes Jodmethyl, sondern gewöhnliches anwendet, dann sind die Krystalle fast ihrer ganzen Menge nach gelb; versetzt man ferner das Jodmethyl oder auch das Wasser beim Umkrystallisieren absichtlich mit etwas Jod, so erhält man ausschließlich gelbe Krystalle. Je gelber die Farbe ist, desto niedriger liegt der Schmelzpunkt. So z. B. bekam ich beim Lösen des weißen Körpers in wenig jodhaltigem Wasser, ein gelbgefärbtes Produkt, das bei 207° schmolz; krystallisiert man dieses mehrmals aus Wasser um, so wird es rein weiß und zeigt den richtigen F. P. 219°.

Anlagerung von Brommethyl an die Base vom F. P. 124°.5.

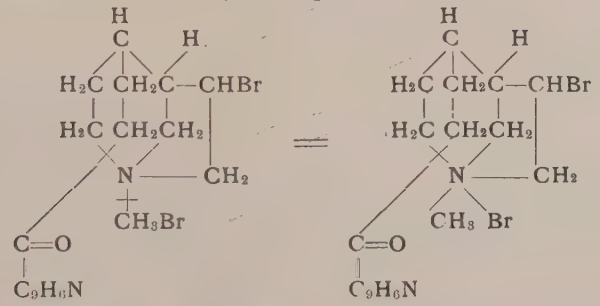
Im Anschluß an die Arbeit von Bartz wurde im hiesigen Laboratorium auch die Bromierung des Methylcinchotoxins ausgeführt.

Herr Mühlauer, der hiermit beschäftigt war, erhielt

zunächst zwei sekundäre bromwasserstoffsaure Salze. Werden aus denselben die zwei Mol. HBr herausgenommen, so entstehen als Endprodukte quarternäre Salze, denen die folgende Konstitution zugeschrieben wird:



Es ist leicht ersichtlich, daß man einen dieser Körper aus der Base vom F. P. 124°.5 erhalten müßte, wenn man an dieselbe Brommethyl anlagert:



Ich führte deshalb diesen Versuch aus.

2.0 gr Base wurden in 50 cm^3 Methylalkohol aufgelöst und unter Eiskochsalzkühlung mit einer bromwasserstofffreien methylalkoholischen $BrCH_3$-lösung im Überschuß versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb in einer gut verschlossenen Flasche zunächst in der Kältemischung, später bei gewöhnlicher Temperatur stehen.

Da sich auch nach einigen Tagen kein fester Körper abgeschieden hatte, wurde die Lösung zum Teil durch Verdunsten, zum Teil durch Erwärmen auf dem Wasserbade eingeengt. Nunmehr schieden sich schwach bräunlich gefärbte, flockig verwachsene Nädelchen ab, deren Gesamtmenge 1.6 betrug. Aus der Mutterlauge konnte freie, unveränderte Base vom F. P. 124.°5 isoliert werden.

Der in Wasser beim Erhitzen leicht lösliche Körper scheidet sich aus konzentrierten Lösungen beim Abkühlen in Form weißer, warzig verwachsener Nädelchen aus, die die Flüssigkeit ganz füllen. Er zeigte vollständige Uebereinstimmung mit dem einen der beiden quarternären Salze von Mühlauer. Im Schmelzröhrchen erhitzt beginnen beide Substanzen bei 48° zu sintern. Ist die Temperatur 105° erreicht, so geht unter Aufschäumen Krystallwasser fort. Erhitzt man höher, so erstarrt die Schmelzflüssigkeit wieder und bei 217° tritt zweitmaliges Schmelzen ein. Schließlich schäumt die rotbraune Flüssigkeit bei 240° nochmals auf.

Da das Mühlauer'sche Salz bereits analysiert ist, begnügte ich mich mit einer Halogenbestimmung.

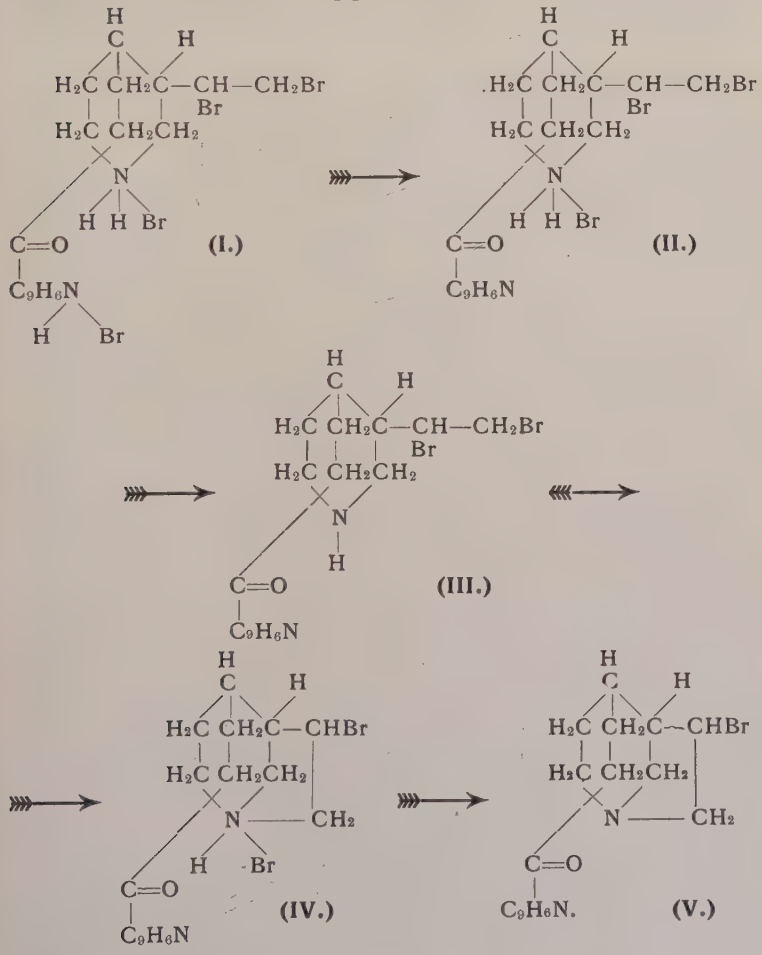
0.2070 gr entwässerter und zur Konstanz gebrachter Substanz — der Körper krystallisiert mit 4 Mol. Krystallwasser — lieferten 0.1653 gr Ag Br.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{21}N_2OBr.CH_3Br$	
Br 34.18%	33.97%.

Beim Versetzen der wässerigen Lösung mit Alkalien färbt sich das Salz, wie das Brommethylat von Mühlauer gelb, wahrscheinlich in Folge von Enolisierung.

Ueber Zwischenprodukte der Umwandlung des basischen Salzes in die Endbase vom F. P. 124.°5.

In der Einleitung wurde mitgeteilt, daß die von Bartz erhaltenen Ergebnisse in der Weise gedeutet worden sind, daß die bei der Bromierung des Cinchotoxins primär entstehenden bromwasserstoffsauren Salze bei der Abspaltung von BrH eine Umwandlung gemäß folgend. Formeln erleiden:



Die hierbei angenommenen Zwischenprodukte der Formel III. und IV. hat Bartz nicht isoliert. Dieselben ließen sich aber gewinnen, als ich in folgender Weise verfuhr.

Ich löste 6 gr bas. Salz in so viel Wasser, daß sich beim Erkalten keine Krystalle abscheiden konnten; dazu waren etwa 200 ccm nötig. Die Lösung trug ich portionsweise in eine stark abgekühlte, mit ca. 100 cm³ Aether überschichtete Sodalösung ein (das Doppelte der theoretischen Menge) und schüttelte die beim jedesmaligen Eintragen auftretende milchige Fällung immer sofort mit Aether aus. Die ätherische Lösung wurde dann ohne Zeitverlust von der wässerigen Schicht getrennt.

Die zunächst völlig klare Aetherlösung blieb noch etwa 3—5 Minuten in diesem Zustande; dann aber trübte sie sich und nach ca. zwei Stunden begannen sich sternförmig zusammengewachsene Nadeln abzuscheiden. — In der Annahme, daß in der ätherischen Lösung, solange diese noch klar ist, freies Cinchotoxindibromid vorhanden ist, versuchte ich dieses zu fassen.

Zu diesem Zwecke führte ich mit in der angegebenen Weise dargestellten ätherischen Lösungen folgende Versuche aus:

I) Die klare ätherische Lösung wurde mit alkohol. Pikrinsäure versetzt.

Dabei fiel ein gelbes, flockiges Harz aus, das aber, auf den Tonteller gebracht, vollständig erstarrte.

Schon das Aussehen führte mich zu der Vermutung, daß sich dabei ein Pikrat gebildet hatte, das wahrscheinlich identisch ist mit demjenigen Pikrat, das von mir schon früher aus dem basischen Nitrat erhalten worden war. (Vgl. Seite 21). Diese Vermutung bestätigte sich auch, denn aus Aceton umkrystallisiert, zeigte das Produkt dieselbe Krystallform und denselben F. P. (162°) wie das Pikrat aus dem basischen Nitrat.

II. Eine andere Portion ätherischer Lösung wurde — solange sie noch klar blieb, mit einer alkoholischen Lösung von BrH versetzt; dabei trat Erwärmung und Gelbfärbung

ein und nach kurzer Zeit schied sich ein weißer Körper aus. Dieser schmolz in rohem Zustande bei 121°; aus Wasser umkrystallisiert, glatt bei 120°. Daß diese Verbindung identisch mit dem neutralen bromwasserstoffsauren Salz vom F. P. 120° von Bartz ist, zeigt auch die Tatsache, daß beim Versetzen mit Pyridin das basische Salz vom F. P. 178° daraus entsteht.

III. Eine kleine Menge ätherischer Lösung wurde rasch verdunstet. Dabei erhielt ich zwei Körper: rhombische Prismen, die bei 124° C schmolzen — Endbase — und büschelförmig vereinigte bei 161° schmelzende Nadeln, die, wie weitere Versuche ergaben, freies Cinchotoxindibromid darstellen.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß in der klaren ätherischen Lösung Cinchotoxindibromid vorhanden ist, denn sonst wäre die Bildung des basisch-bromwasserstoffsauren Salzes und des neutralen Pikrates nicht möglich.

Läßt man die ätherische Lösung stehen, ohne daß der Aether verdunsten kann, so tritt, wie schon erwähnt, (vgl. Seite 42) nach einigen Minuten eine Trübung ein.

Nach einigen Stunden schieden sich Krystalle aus, deren Menge sich nach zwei Tagen nicht mehr vermehrte.

Leichter erhält man dieses Produkt, wenn man in umgekehrter Weise arbeitet, und zwar so, daß man die abgekühlte Sodalösung, die man auch mit einigen Stückchen Eis versetzen kann, portionenweise in die mit Aether überschichtete Lösung des basischen Salzes einträgt und dann immer sofort ausschüttelt.

In beiden Fällen gelingt jedoch der Versuch nur dann, wenn man möglichst in der Kälte arbeitet und rasch ausäthert; versäumt man dieses, so geht die Umwandlung noch weiter und man erhält die Endbase vom F. P. 124.5°.

Die abgeschiedenen Krystalle sind derbe, zu Büscheln vereinigte Nadeln. Durch Erhitzen im Schmelzröhrchen tritt schon bei 135—140° teilweise Zersetzung unter Braunfärbung ein; geht man mit dem Erhitzen weiter, so schmilzt die inzwischen schwarz gewordene Masse unter Aufschäumen bei ca. 165° C.

In Alkohol löst sich der Körper schwer auf; beim Abkühlen scheidet er sich wieder aus. In Wasser, sowie Benzol, Ligroin, Chloroform und Aether ist er nur teilweise löslich. Mit Sodalösung entsteht eine Trübung, die durch Aufnehmen mit Aether und Abdestillieren desselben sich als Base vom F. P. 124.°5 erweist.

Versetzt man die unter Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Salpetersäure mit Wasser in Lösung gebrachte Substanz mit Silbernitratlösung, so fällt Bromsilber aus, jedoch nur in relativ kleinen Mengen.

Da im Toluolbade eine schwache Zersetzung eintritt — die Krystalle färben sich bräunlich und es ist auch eine Gewichtsabnahme wahrnehmbar, die in einem Falle bei Anwendung von 0.8658 gr Substanz 0.0384 gr d. h. 9.62% betrug — so wurde für die Verbrennung ein im Exsiccator über Schwefelsäure zur Gewichtskonstanz gebrachtes Präparat angewandt.

I. 0.1038 gr Substanz lieferten 0.2048 gr CO_2 u. 0.0492 gr H_2O
II. 0.1800 gr Substanz lieferten 0.3554 gr CO_2 u. 0.0908 gr H_2O
III. 0.1332 gr Substanz lieferten 0.2632 gr CO_2 u. 0.0624 gr H_2O

Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2OBr_2$ oder $C_{19}H_{21}N_2OBr$. HBr		Gefunden: I	II	III
C . .	50.22%	53.81%	53.85%	53.79%
H . .	4.84%	5.39%	5.36%	5.24%

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß ein Gemisch, und zwar wahrscheinlich aus der Zwischenbase, dem daraus entstandenen bromwasserstoffsauren Salz und aus der Endbase bestehend, vorliegt, und es erklärt sich so nicht nur der unscharfe Schmelzpunkt, sowie die nur teilweise Löslichkeit in verschiedenen der angewandten Lösungsmittel, sondern auch die verhältnismäßig geringe Abscheidung von Bromsilber, bei der Zersetzung der Substanz mit Silbernitrat.

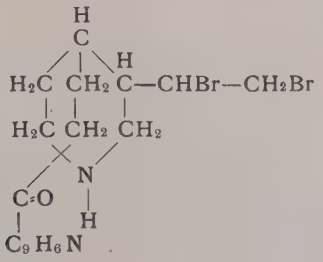
Einheitliche Substanzen erhielt ich in der Folge in der Weise, daß ich zum Ausäthern der durch Soda verurursachten Fällung größere Mengen Aether verwendete, für 5 gr bas. Salz z. B. 300 gr Aether.

Durch diese Behandlungsweise wird folgendes erreicht: Die in Aether leicht lösliche Endbase kommt nicht zur Abscheidung, sondern bleibt in der ätherischen Lösung und kann daraus, neben kleinen Mengen der Verbindung vom F. P. 161°, durch Verdunsten erhalten werden. Die aus der ätherischen Lösung beim Stehenlassen sich ausscheidende Krystallisation (Vgl. Seite 43) besteht dann nur noch aus zwei Körpern, die sich leicht trennen lassen, da der eine — vom F. P. 161° — in Benzol, Ligroin, Chloroform löslich, in Wasser dagegen unlöslich ist, während der zweite, vom F. P. 190°, umgekehrt in Wasser löslich, in Benzol, Ligroin, Chloroform dagegen unlöslich ist. Erwärmt man also die krystallisierte Abscheidung mit Chloroform, so geht die Verbindung vom F. P. 161° in Lösung; als Rückstand bleibt die Verbindung vom F. P. 190° zurück. Die Chloroformlösung scheidet dann beim Abkühlen farblose prismatische, zu Büscheln vereinigte Nädelchen aus, die bei 161° schmelzen. Die letztere Substanz wurde im Exsiccator zur Konstanz gebracht und der Analyse unterworfen.

I. 0.1426 gr Substanz lieferten 0.2658 gr CO_2 u. 0.0645 gr H_2O
II. 0.1320 gr Substanz lieferten 0.2440 gr CO_2 u. 0.0594 gr H_2O
III. 0.1208 gr Subst. liefert. bei 720 mm D. u. 20° C.: 7.1 cm^3 N
IV. 0.2608 gr Substanz lieferten 0.2170 gr AgBr

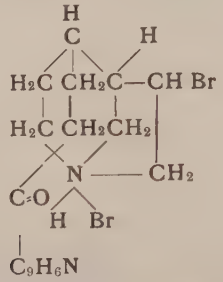
Berechnet für		Gefunden			
$C_{19}H_{22}ON_2Br_2$		I	II	III	IV
C	50.22%	50.84%	50.42%	—	—
H	4.84%	5.06%	5.04%	—	—
N	6.16%	—	—	6.33%	—
Br	35.24%	—	—	—	35.41%

Diese Zahlen stimmen sowohl für freies Cinchotoxindibromid von der Formel:



I

wie auch für ein Salz, das aus dieser Base durch innere Alkylierung entstanden sein kann und dessen Formel dementsprechend die folgende sein muß:



Wie die Löslichkeitsverhältnisse und das in den folgenden Kapiteln mitgeteilte Verhalten zeigen, ist die Substanz das erstere Produkt, das unter den Bedingungen unter denen Bartz arbeitete, in die Endbase sich umwandelte; dagegen ist das in Wasser lösliche und in Benzol unlösliche Produkt vom F. P. 190° das Salz, das durch die Formel II wiedergegeben wird. Auch hierfür wird nachstehend sicheres Beweismaterial erbracht.

Charakterisierung der Verbindung vom F. P. 161° C.

Die Verbindung vom F. P. 161° krystallisiert in zu Büscheln vereinigten Nadeln. Sie ist in Wasser unlöslich, schwer löslich in Alkohol, Aether, Benzol und Ligroin, löslicher in Chloroform.

In ganz reinem Zustande gibt sie mit Silbernitrat keinen Niederschlag.

Die Unlöslichkeit in Wasser spricht dafür, daß eine Base vorliegt und, da sie total verschieden von der Endbase vom F. P. 124.5° ist, liegt der Gedanke nahe, daß darin die freie Base, das Cinchotoxindibromid, vorliegt.

Da in diesem Falle freier Wasserstoff am Piperidinstickstoff sich befinden mußte, prüfte ich die Verbindung mittelst der von W. v. Miller und G. Rohde aufgefundenen Iminoreaktion. Ich befeuchtete zu diesem Zwecke einige Kryställchen der Verbindung mit Alkohol und fügte dann einen Tropfen nitrothiophenhaltiges Nitrobenzol hinzu; dabei färbten sich die Krystalle fuchsinrot, wie dies immer der Fall ist, wenn eine Piperidinbase mit freier Iminogruppe vorliegt.

Noch sicherer wurde die Annahme, daß in der Verbindung vom F. P. 161° das freie Cinchotoxindibromid vorliegt, dadurch bewiesen, daß ich durch Anlagerung von Säuren Salze erhalten habe, die nur aus Cinchotoxindibromid entstehen können.

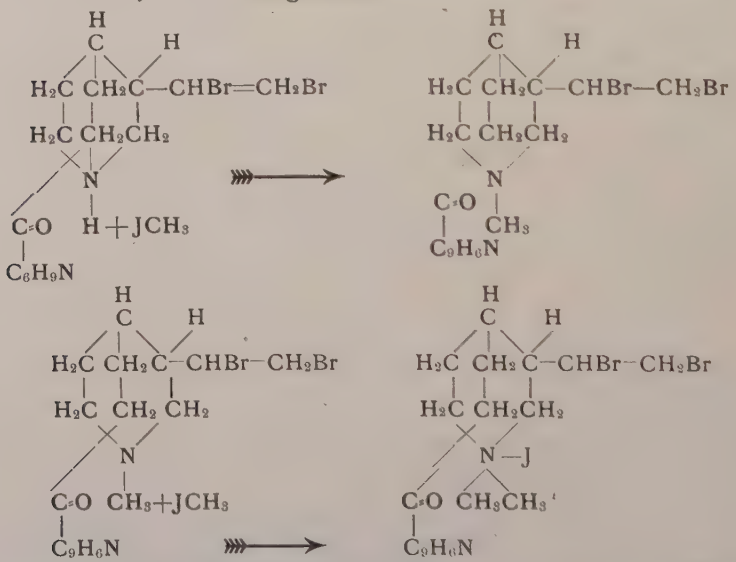
Ich löste einen Teil der Base in bromwasserstoffhaltigem Wasser auf; beim Abkühlen schieden sich weiße, zu Warzen vereinigte Nadeln ab, die, aus bromwasserstoffsäurehaltigem Wasser umkrystallisiert, den Schmelzpunkt 120° C. des sekundären bromwasserstoffsauren Cinchotoxindibromids zeigten. Mit Pyridin konnte ich hieraus das basische Salz von Bartz vom F. P. 178° darstellen. In

analoger Weise erhielt ich mit Salzsäure die entsprechenden salzsauren Salze mit den Schmelzpunkten 167° resp. 178° C.

Ferner versetzte ich die alkoholische Lösung der Base mit alkoholischer Pikrinsäure und bekam dabei ein Produkt, das vollständig identisch mit dem schon früher erwähnten neutralen Pikrat vom F. P. 162° des Cinchotoxindibromids war. (Vgl. Seite 22).

Wird die Base vom F. P. 161° in salzsaurer Lösung in heiße Sodalösung eingetragen, so findet innere Alkylierung und Abspaltung von BrH statt und es entsteht die Endbase vom F. P. 124.5°.

Schließlich habe ich die Base vom F. P. 161° noch einer Methylierung mittelst Jodmethyl unterworfen. Ist sie nämlich Cinchotoxindibromid, so muß sie, infolge ihrer sekundären Natur, durch Einwirkung von Jodmethyl in eine Methylbase übergehen:



Diese Reaction führte ich zunächst in folgender Weise aus: 2.0 gr Base wurden in Chloroform aufgelöst und dann unter guter Kühlung tropfenweise mit einer Chloroformlösung von überschüssigem Jodmethyl versetzt. Dabei trat eine schwache bräunliche Färbung auf und nach

einigen Stunden begannen farblose sternförmig verwachsene Nadeln auszukrystallisieren. Nach zwei Tagen vermehrten sich diese nicht mehr, dafür aber kam aus der Mutterlauge eine braune, schmierige Masse zur Abscheidung, die das krystallisierte Produkt verunreinigte.

Es gelang nicht, das letztere frei von dieser schmierigen Masse zu bekommen und infolgedessen war auch der Schmelzpunkt nicht scharf, sondern lag zwischen 160° bis 176° C.

Da ich vermutete, daß das überschüssige Jodmethyl diese ungünstige Wirkung veranlaßte, wiederholte ich den Versuch, jedoch jetzt unter Anwendung der genau theoretischen Menge Jodmethyl, für 2 gr Base also mit 1.1 gr JCH_3.

Das nun erhaltene Produkt war ganz weiß und die Mutterlauge nur noch schwach bräunlich gefärbt.

Aus Wasser umkrystallisiert bildete der abgeschiedene Körper weiße, glänzende Nädelchen, sternförmig verwachsen, die unter Aufschäumen bei 176° schmolzen und bei nochmaligem Umkrystallisieren ihren Schmelzpunkt nicht mehr änderten. Die Ausbeute war 1.9 gr (statt 2.7 gr). Die Chloroformmutterlauge hinterließ beim Verdunsten eine braune, schmierige Masse.

Die Substanz wurde mit Soda digeriert, blieb aber dabei vollständig unverändert zurück.

Nachdem sie im Toluolbad zur Gewichtskonstanz gebracht worden war — Abnahme praktisch = O — wurde sie der Analyse unterworfen.

I. 0.1612 gr Substanz lieferten 0.2451 gr CO_2 u. 0.0621 gr H_2O
II. 0.1827 gr Substanz lieferten 0.2766 gr CO_2 u. 0.0718 gr H_2O
III. 0.1806 gr Subst. lieferten bei 20° C u. 720 mm D.: 7.9 cm^3 N
IV. 0.1292 gr Substanz lieferten 0.1306 gr AgJ + AgBr;

	Berechnet für		Gefunden		
$C_{19}H_{22}N_2OBr_2JCH_3.CH_3$		I	II	III	IV
C	41.31%	41.46%	41.29%	—	—
H	4.43%	4.31%	4.40%	—	—
N	4.59%	—	—	4.69%	—

Br 26.23
J . . . . 20.82 } 47.05% — — — 47.33%

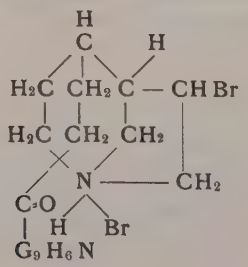
Diese Zahlen stimmen mit der Formel eines Jodmethylates des Methylcinchotoxindibromids überein.

Nach allen diesen Versuchen darf man also annehmen, daß die Verbindung vom F. P. 161° freies Cinchotoxindibromid ist. Sehr merkwürdig ist jedoch, daß dieser Körper, der ohne jede Schwierigkeit in die Base vom F. P. 124°.5 übergeht, beim Anlagern von BrH nicht das neutrale bezw. basische Salz vom **F. P. 129°** resp. **171°** liefert, wie man dies erwarten sollte, sondern die Salze vom F. P. 120° resp. 178°, die nach den Angaben von Bartz seiner Base vom F. P. 90° entsprechen.

Charakterisierung der Verbindung vom F. P. 191° C.

Wie auf Seite 45 erwähnt wurde, scheidet sich aus der ätherischen Lösung, die man beim Ausschütteln des in der Kälte mit Soda zersetzten basischen Salzes des Cinchotoxindibromids erhält, keine einheitliche Verbindung aus, sondern ein Gemisch, bestehend aus der Zwischenbase vom F. P. 161° und einem in Benzol, Ligroin und Chloroform unlöslichen, in Wasser löslichen Körper, dessen Schmelzpunkt in rohem Zustand zwischen 188 und 190° liegt.

Da dieser Körper keineswegs in kleinen Mengen auftritt, sondern umgekehrt unter Umständen die Hälfte der krystallisierten Abscheidung ausmacht, wurde er einer genaueren Untersuchung unterzogen, wobei sich gezeigt hat, daß er das bromwasserstoffsaure Salz der Formel:



ist, das aus der Zwischenbase durch innere Alkylierung entsteht.

Entsprechend dieser Natur als Salz ist die Substanz in Wasser, Alkohol, sowie auch in einem 50%igen Gemisch dieser beiden Lösungsmittel, wenn auch schwer, so doch löslich; in Benzol, Ligroin und Chloroform dagegen unlöslich. Während die Zwischenbase mit $AgNO_3$ höchstens eine Trübung gibt, liefert dieser Körper einen dicken Niederschlag von BrAg. Aus Wasser umkrystallisiert bildet er weiße, kleine, aus Nadeln bestehende Büschel, die nach erreichter Konstanz bei 191° schmelzen.

Das im Toluolbad zur Gewichtskonstanz gebrachte Salz wurde analysiert:

I. 0.1420 gr Substanz liefert. 0.2610 gr CO_2 u. 0.0624 gr H_2O
II. 0.1350 gr Substanz liefert. 0.2479 gr CO_2 u. 0.0578 gr H_2O
III. 0.1806 gr Substanz lieferten 0.1490 gr AgBr

Berechnet für		Gefunden	
$C_{19}H_2ON_2Br.HBr$	I	II	III
C 50.22%	50.12%	50.08%	—
H 4.84%	4.92%	4.80%	—
Br . . . 35.24%	—	—	35.11%

Die gefundenen Zahlen stimmen mit den berechneten überein.

Durch Anlagerung von BrH läßt sich daraus das betreffende neutrale Salz herstellen. Löst man nämlich das Salz in wenig mit BrH angesäuertem Wasser, wobei sich die Lösung gelb färbt, und kühlt ab, so scheiden sich schöne, gelbliche, sternförmig verwachsene Nadeln aus, deren Schmelzpunkt bei 122° liegt; bei 125° tritt Aufschäumen ein. Das neutrale Salz wurde ebenfalls analysiert.

Wassergehaltsbestimmung.

0.9264 gr lufttrockene Substanz verlor beim Erwärmen im Toluolbad 0.0563 gr $H_2O = 6.07\%$.

Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2OBr . 2\,HBr . 2\,H_2O$:

H_2O . . . . 6.30%.

Dementsprechend krystallisiert das Produkt mit 2 Mol. H_2O.

Verbrennungsergebnisse.

I. 0.1446 gr Substanz liefert. 0.2253 gr CO_2 u. 0.0565 gr H_2O
II. 0.1720 gr Substanz liefert. 0.2682 gr CO_2 u. 0.0659 gr H_2O
III. 0.1690 gr Substanz lieferten 0.1786 gr AgBr

	Berechnet für	Gefunden		
$C_{19}H_{21}N_2OBr.2\,HBr$		I	II	III
C	42.62%	42.50%	42.53%	—
H	4.30%	4.37%	4.29%	—
Br	44.80%	—	—	44.97%

Da dieser Körper auch durch Anlagerung von BrH an die Base vom F. P. 124.5° entsteht und mit Soda diese Base zurückliefert, so ist er das neutrale bromwasserstoffsaure Salz der Endbase.

Mit Pyridin geht er in das vorhin besprochene basische Salz vom F. P. 191° über; aus diesem ist dann durch Soda wiederum die Base vom F. P. 124.5° erhältlich. Hierdurch ist der genetische Zusammenhang dieser drei Verbindungen klar beleuchtet.

Untersuchung der Bromierungsmutterlauge.

Nach Bartz erhält man bei der Bromierung des Cinchotoxins — allerdings in bromwasserstoffsaurer Lösung — stets ein Gemisch, bestehend aus zwei neutralen, isomeren Salzen vom F. P. 120° resp. 129°, die dann in zwei basische, ebenfalls isomere Salze vom F. P. 178° und 171°, sowie in zwei isomere Basen vom F. P. 90° resp. 128° übergeführt werden können.

Da die krystallisierte Abscheidung von der Bromierung in salzsaurer Lösung stets einheitlich war, mußte ein auch hier gebildetes zweites Salz bedeutend leichter löslich sein und sich dementsprechend in der Mutterlauge befinden.

Dies führte zu einer genaueren Untersuchung derselben; es hat sich jedoch gezeigt, daß bei der Bromierung in salzsaurer Lösung nur ein einziges neutrales Salz

entsteht, das in wasserhaltigem Zustand bei 102°, im entwässerten Zustande bei 167° schmolz.

So wurden aus 60 gr Cinchotoxin bei der Bromierung in salzsaurer Lösung, mit Bromdämpfen, folgende Fraktionen erhalten:

a) als erste Abscheidung 54 gr neutrales Salz vom F. P. 102° resp. 167°; dieses lieferte mit Pyridin quantitativ das basische Salz vom F. P. 178° und konnte daraus ebenfalls quantitativ zurück gewonnen werden;

b) nach dem Einengen der Mutterlauge im Vakuum als zweite Abscheidung 27 gr,

c) nach abermaligem Eindampfen 12 gr.

Die zweite und dritte Abscheidung zeigten sowohl untereinander wie auch mit der ersten Portion vollständige Uebereinstimmung. Sie hatten denselben Schmelzpunkt, dieselbe Krystallform, lieferten ebenfalls quantitativ dasselbe basische Salz vom F. P. 178°, sowie auch dieselbe Base vom F. P. 124.5°.

Da die Mutterlauge von der 3. Abscheidung stark braun und syrupös war, verdünnte ich sie mit Wasser und versetzte sie mit Pyridin — ungefähr der theoretischen Menge —; dabei erhielt ich

d) 11 gr bas. Salz vom F. P. 178°, das mit Soda die Base vom F. P. 124.5°, mit Salzsäure das Salz vom F. P. 102° resp. 167° lieferte.

Die Pyridinlösung ergab beim Versetzen mit Soda zunächst ein Oel, das aber erstarrte und aus Benzol umkrystallisiert mit der Base vom F. P. 124.5° identisch war; die Ausbeute betrug

e) 2.5 gr.

Dementsprechend wurden erhalten:

I.	54 gr + 27 gr = 12	= 93 gr	neutr. Salz
II.	11 gr bas. Salz entsprechend . .	13 gr	neutr. Salz
III.	2.5 gr Base entsprechend	4 gr	neutr. Salz
		110 gr	neutr. Salz.

Da der Theorie nach 119 gr entstehen können, so wurden 9 g neutrales Salz nicht gefaßt, was selbstverständlich auf Versuchsverluste zurückzuführen ist.

Hiermit ist bewiesen, daß bei der Bromierung des Cinchotoxins in salzsaurer Lösung nur ein Salz entsteht, was aber, wie schon wiederholt erwähnt wurde, mit den Angaben von Herrn Bartz nicht übereinstimmt. Ob nun dabei nur das Wechseln der Säure, oder andere bis jetzt unbekannte Gründe die Ursache dieser Verschiedenheit sind, ist die Aufgabe neuerer Untersuchungen, deren Resultate abzuwarten sind.

Ergebnis.

I. Die Bromierung des Cinchotoxins verläuft in salzsaurer Lösung ohne teilweise Isomerisierung d. h. unter Bildung von nur einem Salz.

II. Der Verlauf der Bromierung ist normal: die beiden C-Atome der Vinylgruppe werden durch zwei Atome Brom, die 2 N-Atome durch 2 Molekeln Salzsäure gesättigt; es entsteht das neutrale salzsaure Salz des Cinchotoxindibromids, das mit 3 Mol. H_2O krystallisiert.

III. Beim Versetzen des neutralen Salzes mit Pyridin findet die Abspaltung einer Mol. Salzsäure statt, indem sich das basische Salz bildet, dessen Natur durch das Verhalten gegen conc. H_2SO_4, sowie durch seine Bildungsweise aus dem oxal- resp. schwefelsauren Salze durch doppelte Umsetzung etc. nachgewiesen wurde.

IV. Beim Abspalten der zweiten Mol. Salzsäure — mit Sodalösung in der Kälte — erhält man primär die normale Base, das Cinchotoxindibromid, das mit HCl die ursprünglichen Salze zurückbildet und mit Jodmethyl das Jodmethylat einer Methylbase liefert. Mit nitrothiophenhaltigem Nitrobenzol zeigt es die Iminreaktion von W. v. Miller und G. Rohde. — Eintreten einer Purpurfärbung.

V. Beim Stehenlassen einer ätherischen Lösung von Cinchotoxindibromid findet Isomerisierung desselben unter innerer Alkylierung statt und es entsteht das bromwasserstoffsaure Salz einer tertiären Base, die bei 124.5° schmilzt.

Die Reaktion von W. v. Miller und G. Rohde verläuft bei dieser Base negativ; bei der Methylierung entsteht daraus ein Jodmethylat, was das Vorliegen einer tertiären Base beweist. Führt man die Methylierung mit Brommethyl aus, so entsteht ein Brommethylat, das identisch mit einem quarternären Salz ist, das von H. Mühlauer, hier, aus dem Bromierungsprodukte des Methylcinchonins mit Soda erhalten wurde und ebenfalls durch eine innere Alkylierung entstanden sein muß.